

Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 1998;24(1):36-40

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

LA APOPTOSIS Y EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Alberto Hernández Cañero¹ y David García Barreto²

RESUMEN

La apoptosis o muerte celular programada ha sido demostrada en diversas condiciones fisiológicas y patológicas del sistema cardiovascular. Esta forma de muerte celular se diferencia de la necrosis en que sin inflamación o trauma aparente y con la membrana celular íntegra se fraccionan las cadenas de DNA y la célula muere en unas horas. Ocurre en humanos en la miocardiopatía de Uhl, en la displasia arritmogénica del ventrículo derecho y en la miocardiopatía dilatada de origen idiopático. Existen evidencias experimentales de que puede ser un sustrato importante en el Síndrome de Wolf Parkinson White, en el bloqueo AV congénito y en el Síndrome de QT prolongado. También parece estar presente en la remodelación posinfarto, mientras que el preconditionamiento isquémico parece inhibirla. Se ha encontrado apoptosis en los órganos diana de la hipertensión arterial y puede ser parte del proceso aterosclerótico vascular. Es posible que en el futuro se pueda controlar este «suicidio celular» ubicado en el organismo.

Descriptores DeCS: APOPTOSIS/fisiología; SISTEMA CARDIOVASCULAR/fisiopatología; ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES/etiología.

¿QUÉ ES LA APOPTOSIS?

El término apoptosis, proviene de un concepto griego que define la caída de las hojas de los árboles en el otoño. En Biomedicina se la llama así a la muerte celular programada¹. Un ejemplo típico de apoptosis es la involución y desaparición del timo en la infancia.

La apoptosis se diferencia de la necrosis en que sin que ocurra o medie un proceso traumático o inflamatorio aparente y sobre todo: con la membrana íntegra, la célula se hace más pequeña, pierde cromatina, fracciona sus cadenas de ácido desoxirribonucleico (DNA) y la membrana, tanto en su cara interna como en la externa, sufre modificaciones de los fosfolípidos que

¹ Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Director del Instituto.

² Doctor en Ciencias Médicas. Investigador Titular. Profesor Auxiliar.

le dan apariencia de burbuja. Este proceso que no excede de 24 horas acaba en la pérdida total de la función y en la muerte.¹⁻³

Numerosos genes poseen propiedades pro y antiapoptóticas. Estos genes pueden ser activados e inhibidos por una variedad de señales intrínsecas o extrínsecas.⁴ Se han descrito 4 etapas en el proceso apoptótico.^{4,5}:

- Etapa I, caracterizada por la activación celular debida a estímulos internos y externos.
- Etapa II, que se caracteriza por la recepción y transducción de señales.
- Etapa III o efectora, caracterizada por activación de la cisteína-proteasa (carpasa).
- Etapa IV o terminal, con fragmentación internucleosómica del ADN.

En todo este proceso las mitocondrias juegan un papel primordial.⁶

Para demostrar que existe apoptosis es necesario visualizar los fragmentos de DNA por procedimientos histoquímicos específicos.³

En todos los tejidos del organismo ocurre la muerte celular programada;¹⁻³ en algunas situaciones, la apoptosis no es más que la contraposición de la replicación celular o mitosis.

En tejidos donde la mitosis no ocurre, como en el sistema nervioso central, la pérdida celular por apoptosis es una manifestación de envejecimiento y pérdida de función.

LA APOPTOSIS EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

En el sistema cardiovascular la apoptosis puede ser parte del proceso de

renovación, pero por defecto de mitosis o exceso de muerte celular, puede constituir un proceso patológico.^{6,7}

En el ventrículo derecho ocurre una remodelación fisiológica después del nacimiento cuando ya este ventrículo no tiene que cumplir con la función hemodinámica intrauterina.⁷ Una cantidad importante de células de ese ventrículo mueren de manera programada después del nacimiento. Esto suele durar apenas unos días, pero en ciertas condiciones se prolonga indefinidamente y ocurre la denominada miocardiopatía de Uhl, caracterizada por una dilatación extrema del ventrículo derecho con la consecutiva insuficiencia ventricular derecha^{8,9}.

Otra enfermedad relacionada con la enfermedad de Uhl, en la que también se ha demostrado apoptosis, es la displasia arritmogénica del ventrículo derecho^{8,10}, en la que la infiltración fibrótica que sustituye al miocito apoptótico, crea el sustrato para arritmias potencialmente letales.¹⁰

Otra entidad en donde se ha demostrado muerte celular programada es la miocardiopatía dilatada, principalmente en su forma idiopática.⁹ En ella se ha demostrado que aproximadamente el 0,2 por ciento de las células tenían características apoptóticas.⁹ Esta cantidad aparenta ser poco influyente en la función del corazón, pero si se toma en cuenta que la muerte celular ocurre en cuestión de horas y si se trata de un proceso ininterrumpido sin replicación celular compensadora, alrededor del 50 por ciento de la masa ventricular se perdería en un año.

La apoptosis parece también jugar un papel importante en la formación anatómica de los nodos sinusal y auriculoventricular.¹¹ En efecto, una buena cantidad de pequeñas células P redondas u ovoides presentes en el nodo sinusal en el nacimiento va desapareciendo poco a poco por un proceso exclusivamente apoptótico, sin que medie el me-

nor signo inflamatorio. Algo semejante ocurre en el nodo auriculoventricular. Las conexiones auriculoventriculares son eliminadas en la remodelación posnatal. La persistencia de algunas de estas conexiones podría ser el origen de algunos fascículos accesorios como aquellos que se encuentran en el síndrome de Wolf Parkinson White y en el bloqueo auriculoventricular acompañado de arritmias ventriculares.¹² *James* ha demostrado muerte celular exagerada sin inflamación previa en el nodo sinusal de pacientes con síndrome de QT largo que tienen síncope y arritmias potencialmente letales.¹³

En la remodelación que ocurre en el tejido aparentemente sano después de un infarto del miocardio hay una reexpresión del programa fetal genético, con disfunción progresiva.¹⁴ Esta situación puede ser causada por la muerte programada de tejido viable y de hecho, se ha demostrado que en el tejido sano contiguo a la necrosis posinfarto hay células apoptóticas.^{14,15}

Se han dado evidencias en tejido aislado, así como en modelos experimentales, que puede ocurrir apoptosis en respuesta a la isquemia-reperusión,¹⁶ al infarto del miocardio,¹⁴ a la estimulación eléctrica rápida del miocardio¹⁷, al estiramiento mecánico¹⁸ y a la sobrecarga debida a la constricción aórtica.¹⁹ También se ha visto que constantemente ocurre apoptosis miocárdica en órganos diana de ratas hipertensas.²⁰

Un buen número de factores presentes en el corazón insuficiente, por ejemplo: las citoquinas inflamatorias, las especies de oxígeno reactivo, el óxido nítrico, la hipoxia, la reperusión, los factores de crecimiento, y el estiramiento del tejido, estimulan la apoptosis en una variedad de células, entre ellas, las del miocardio.²¹

Una situación interesante y novedosa en donde se ha invocado la apoptosis es el

llamado preconditionamiento isquémico que es aquella condición en la que un síndrome isquémico agudo protege de episodios de isquemia subsiguientes.²² Se ha demostrado en el corazón de rata *in vivo* sometido a episodios de isquemia transitoria, que las células apoptóticas disminuyen en relación con aquellos animales donde no se ha provocado preconditionamiento.²³

El endotelio vascular, donde se originan una serie de hormonas paracrinas moduladoras de la vasoconstricción o vasodilatación producida por el músculo liso, está renovándose constantemente por apoptosis y replicación. En ocasiones, como en la hipertensión arterial, hay exceso de apoptosis endotelial que a su vez favorece la migración y el crecimiento del músculo liso arterial, lo que a su vez remodela el vaso y favorece la formación de ateromas.^{24,25}

En la hipertensión pulmonar se ha visto que una enzima denominada Tenascina-C causa crecimiento de la capa muscular media y remodelación del vaso. Este proceso se acompaña de muerte celular programada.²⁶

Todos estos hallazgos motivan cuestionamientos tales como: ¿Los procedimientos de detección son suficientemente sensibles y específicos? ¿la apoptosis es un fenómeno primario o secundario? ¿cuál es el estímulo que inicia el proceso apoptótico en el corazón? ¿acaso desde el nacimiento las células llevan un código genético que al ser estimulado por un factor interno o externo inicia un proceso de autoaniquilamiento o suicidio?

En este final del siglo y en el umbral de próximo estas preguntas probablemente sean contestadas y surjan nuevos cuestionamientos. También es probable que la apoptosis pueda impedirse o al menos controlarse mediante terapia génica.²⁷

SUMMARY

Apoptosis or programmed cellular death has been demonstrated in diverse physiological and pathological conditions of the cardiovascular system. This form of cellular death differs from necrosis in that without inflammation or apparent trauma and with the complete cellular membrane the DNA chains are fragmented and the cell dies in a few hours. It occurs among humans in the myocardial pathology of Uh1, in the arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle and in the dilated cardiomyopathy of idiopathic origin. There are experimental evidences that it may be an important substrate in the syndrome of Wolf Parkinson White, in the AV congenital block, and in the syndrome of prolonged QT. It appears to be present in the postinfarct remodeling, whereas the ischemic preconditioning seems to inhibit it. Apoptosis has been found in the target organs of arterial hypertension and it may be part of the atherosclerotic vascular process. It is possible that in the future this ubiquitous «cellular suicide» in the organism may be controlled.

Subject headings: APOPTOSIS/physiology; CARDIOVASCULAR SYSTEM/physiopathology; CARDIOVASCULAR DISEASES/etiology.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-57.
2. Walker NI, Harmon BV, Gob GC, Kerr JFR. Patterns of cell death. *Arch Exp Pathol* 1988;13:18-54.
3. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science* 1995;267:1445-9.
4. Williams GT, Smith CA. Molecular regulation of apoptosis: genetic controls on cell death. *Cell* 1993;74:777-9.
5. Vaux DL, Strasser A. The molecular biology of apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:2239-44.
6. Mallat Z, Tedgui A. L'apoptose en clinique cardiovasculaire. *Inf Cardiol* 1997;21:355-8.
7. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *N Engl J Med* 1996;335:1224-6.
8. McKenna WJ, Thiene G, Nava A. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215-8.
9. Narula J, Haider N, Virmani R. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1182-9.
10. Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, Frank R, Durigon M, Fontaine G. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996;335:1190-6.
11. James TN. Normal and abnormal consequences of apoptosis in the human heart. From postnatal morphogenesis to paroxysmal arrhythmias. *Circulation* 1994;90:556-73.
12. James TN, St Martin E, Willis PW, Lohr TO. Apoptosis as a possible cause of gradual development of complete heart block and fatal arrhythmias associated with absence of the AV node, sinus node, and internodal pathways. *Circulation* 1996;93:1424-38.
13. James TN, Terasaki F, Pavlovich ER, Viskochil AM. Apoptosis and pleomorphic micromitochondriosis in the sinus nodes surgically excised from five patients with the long QT syndrome. *J Lab Clin Med* 1993;122:309-23.
14. Kajstura J, Cheng W, Reiss K, et al. Apoptosis and necrotic myocyte cell deaths are independent contributing variables of infarct size in rats. *Lab Invest* 1996;74:86-107.
15. Itoh G, Tamura J, Suzuki M, et al. DNA fragmentation of human infarcted myocardial cells demonstrated by nick end labelling method and DNA agarose gel electrophoresis. *Am J Pathol* 1995;146:1325-31.
16. Gottlieb RA, Burleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1994;94:1621-8.

17. Liu Y, Cigola E, Cheng W, et al. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995;73: 771-87.
18. Cheng W, Li B, Kajstura J, et al. Stretch-induced programmed myocardial cell death. *J Clin Invest* 1995;96:2247-59.
19. Teigler E, Than VD, Richard L, et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. *J Clin Invest* 1996;97:2891-7.
20. Hamet P, Richard L, Dam T-V, et al. Apoptosis in target organs of hypertension. *Hypertension* 1995;26:642-8.
21. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. En: Braunwald E de. *Heart disease*. 5 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997, 394-420.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia, a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
23. Piot CA, Padmanaban D, Ursell PC, Sievers RE, Wolfe CL. Ischemic preconditioning decreases apoptosis in rat hearts in vivo. *Circulation* 1997;96:1598-604.
24. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-9.
25. Geng Y-J, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1b-converting enzyme. *Am J Pathol* 1995;147:251-66.
26. Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin-C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996;79:1131-42.
27. Dzau VJ, Gibbons GH, Mann M, Braun-Dullaeus R. Future horizons in cardiovascular molecular therapeutics. *Am J Cardiol* 1997;80(9A):331-91.

Recibido: 26 de abril de 1998. Aprobado: 12 de mayo de 1998.

Dr. *Alberto Hernández Cañero*. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 entre Paseo y A, municipio Plaza de La Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.